

PULMONER TROMBOEMBOLİZMDE UZUN SÜRELİ VE UZATILMIŞ TEDAVİ

Pulmoner tromboembolizm (PTE) tedavisinin esas amacı; tıkalı damarda perfüzyonu yeniden sağlamak, oluşmuş pıhtının progresyonunu, embolizasyonunu engellemek ve nüksü önlemektir. Bunun için başlangıçta parenteral heparin ile yoğun antikoagülan tedavi uygulanır. Pulmoner tromboembolizm tedavisi; *başlangıç tedavisi* (0-7 gün), *uzun-sürelili tedavi/idame tedavisi* (5-7. günden 3-6 aya kadar) ve *uzatılmış tedavi* (3-6 aydan sonra) olarak üç bölüme ayrılabilir. Başlangıç tedavisi genellikle parenteral uygulanırken, uzun-sürelili ve uzatılmış tedavide genellikle K vitamini antagonistleri kullanılır.

Uzun süreli tedavi sürecinde bu güne kadar kullandığımız varfarine alternatif olarak, günümüzde yeni oral antikoagülanların (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban) da kullanılabilmesine ilişkin kanıt sayısı giderek artmaktadır (1-5). Uzun süreli ve uzatılmış tedavi süresinin kararı verilirken, nüks olasılığı ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir. Antikoagülan tedaviye, nüks riskinin, kanama riskine göre belirgin olarak üstün olduğu sürece devam edilmelidir.

Nüks Riski

Venöz tromboembolizmin (VTE) nüks (tekrarlama) riski, akut olaydan sonraki ilk haftalarda en yüksek düzeyde olup, aylarca yüksek seyredebilir. Bu risk; akut olayın etkili tedavisine, uzun-sürelili tedavinin minimum süresine ve yeni bir VTE için hastanın kalıcı bir risk faktörü taşıyıp taşıyamamasına bağlı olarak değişir.

Venöz tromboembolizm cerrahi, travma, immobilizasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi geçici veya reversibl risk faktörlerine bağlı olarak geliştiğinde "*provoke*", bu faktörler olmadığında ise "*provoke olmamış*" olarak tanımlanmaktadır. Bu kılavuzda "*provoke olmamış*" terimi "*idiyopatik*" VTE ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Geçici risk faktörleri bulunan hastalarda optimal antikoagülan tedavi kesildikten sonra nüks olasılığı; predispozan riskin niteliğine göre değişir. Geçici risk faktörlerinden, yeni geçirilmiş cerrahi sonrası nüks riski, cerrahi dışı risk faktörlerine (örneğin östrojen tedavisi, hamilelik, ayak yaralanması, 8 saat üzerinde uçak/otobüs seyahati gibi) sahip hastalara göre daha düşüktür (6,7).

Cerrahi risk sonucu oluşan VTE'de, tedavi sonrası kümülatif nüks riski ilk yılda %1 iken, 5 yılda %3; cerrahi dışı geçici risk faktörlerinin VTE'ye yol açtığı hastalarda ilk yılda %5 iken, 5 yılda %15; idiyopatik VTE'de ise ilk yılda %10 iken, 5 yılda %30 civarındadır (8-10).

Kanser hastalarının tedavi kesildikten sonraki nüksü açısından veriler yeterli değildir, çünkü bu grup hastalarda, nüks riski yüksek kabul edildiğinden tedavileri nadiren kesilir. Kanser hastalarının yıllık nüks riski %15 kabul edilir (11). Metastatik kanserde ve kemoterapisi süren ilerleyici, aktif kanser hastalarında nüks riski artar (8,10).

Kansere bağlı olmayan, ilk kez PTE tanısı konulan 2925 hastanın dahil edildiği yedi randomize kontrollü çalışmayı kapsayan meta-analizde; 3 aydan daha kısa süreli tedavilerde nüks riskinin daha yüksek olduğu, 3 aylık tedavi ile 6 ay veya daha uzun süreli tedavi alanlar arasında nüks açısından bir fark olmadığı belirtilmiştir (12,13). Bu çalışma tüm PTE'li hastalarda tedavinin en az 3 ay olması gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca ACCP'nin 2012 yılında yayınladığı kılavuzda 3 aylık tedavi ile 6 veya 12 aylık tedavinin karşılaştırıldığı altı randomize çalışmanın dahil edildiği meta-analizde de, 6-12 aylık tedavinin nüks oranını düşürmeksizin majör kanama riskini 2.5 kat artırdığı bildirilmiştir (11).

Venöz tromboembolizm geçiren hastaların tedavileri kesildikten sonra nüks oranlarını etkileyecek, dolayısıyla tedavi süresine karar vermede yardımcı olabilecek ikincil faktörler de bulunmaktadır. Örneğin, birden fazla VTE atağı geçirmiş olanlarda nüks risk, tek atak geçirenlere kıyasla %50 daha fazladır (13). Erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite ve lipid düşürücü ilaçlar (fibratlar), yüksek hematokrit düzeyi, albuminüri, tedavi kesildikten sonra D-dimer düzeyinin yüksek seyretmesi, antifosfolipid antikorlarının varlığı, herediter trombofil varlığında nüks olasılığı artar (14). Posttrombotik sendrom varlığı ya da proksimal venlerde rezidüel trombus varlığı da tedavi sonrası nüks riskini artırır.

Kanama Riski

Venöz tromboembolizmde tedavi sürelerinin belirlenmesinde dikkat edilecek diğer önemli konu, hastaların antikoagülan tedavi sırasında kanama açısından taşıdık-

ları risklerdir. Bu riski belirlemede geçerliliği kanıtlanmış yeterli bir puanlama modeli yoktur. Bu konuda, risk analizi yapmak için en önemli veri, 19274 VTE hastasının dahil edildiği RIETE (Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism) kayıt çalışmasından elde edilmiştir (15).

Skaladaki her değişkenin ağırlığına göre hastalar düşük, orta ve yüksek kanama riski grubuna ayrılmışlardır (Tablo 1). Bu gruplarda sırasıyla majör kanama riski %0,1, %2,8 ve %6,2 olarak belirlenmiştir. Ancak 3 aylık tedavi sonrası için veriler daha sınırlıdır.

Tablo 1. Antikoagülan tedavinin ilk 3 ayında kanama riski için RIETE Skoru

RIETE Skoru	Skor
Yeni majör kanama (1 ay)	2,0
Kreatinin >1,2 mg/dL	1,5
Anemi (Hb; erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL)	1,5
Kanser	1
Klinik olarak aşikar PTE	1
Yaş >75	1
Düşük risk: 0 puan, Orta risk: 1-4, Yüksek risk: >4 puan	

RIETE: Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism; PTE: Pulmoner tromboemboli; Hb: hemoglobin

Tablo 2. Uzun süreli antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama risk değerlendirme (ACCP skoru*)

Değişken**
Yaş >65
Kanama öyküsü
Kanser
Metastatik kanser
Böbrek yetmezliği
Karaciğer yetmezliği
Trombositopeni
İnme öyküsü
Diyabet
Anemi
Antitrombosit tedavisi
İyi kontrol altında olmayan antikoagülasyon
Komorbite ve azalmış fiziksel aktivite
Yeni cerrahi girişim
Sık düşmeler
Alkol alışkanlığı
<i>Düşük risk: 0 risk faktörü, Orta risk: 1 risk faktörü, Yüksek risk: ≥2 risk faktörü</i>

ACCP: American College of Chest Physicians *On bir numaralı referanstan uyarlanmıştır.

**Her bir değişken için 1 puan hesaplanır.

ACCP'nin 9. kılavuzunda literatürdeki kanama olayları-na göre bir kanama risk modeli önerilmiştir (11). Bu mode-le göre, herhangi bir risk faktörü olmadığı durumda ilk üç aylık tedavi döneminde majör kanama riski düşük (%1,6), bir risk faktörü olduğunda orta (%3,2) ve iki ya da daha fazla risk faktörü bulunduğu yüksek (%12,8) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

İdiyopatik VTE'de Bireysel Nüks Faktörleri

İdiyopatik VTE hastalarının önemli bir kısmında antikoagülan tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks olasılığı yüksektir. Bu hastalarda nüks riskinin %50'lere kadar artabileceği bildirilmiştir (16-17). Bir ya da daha fazla VTE öyküsü olanlar, antifosfolipid antikor sendromlu hastalar ve herediter trombofilik durumu olan hastaların nüks etme olasılığı daha yüksektir (18-20).

Tekrarlayan idiyopatik VTE hastalarında gizli kanser olması ya da kanser görülme riski normal popülasyona göre yüksektir. Bu nedenle, bu gruptaki hastaların henüz tespit edilmemiş kanser açısından incelenmesi uygun olacaktır.

2554 VTE hastasının 5 yıl süreyle izlendiği bir meta-analizde; başlangıç trombotik olayı PTE olanlarda nüks olasılığı DVT olgularına göre 3 kat yüksek bulunmuştur (21). PE mortalitesinin DVT'ye göre yüksek olması nedeniyle bu durum klinik açıdan oldukça önemlidir.

Antikoagülan tedavi kesildikten en az bir ay sonra, D-dimer düzeyi yüksek devam edenlerde, D-dimer düzeyi normal olanlara göre nüks oranı daha fazladır (22). Pulmoner embolizme DVT'nin de eşlik ettiği hastalarda, derin venlerdeki trombozun tam olarak düzelmediği ve kalan rezidüel DVT'nin nüks açısından bir risk faktörüdür (23). Ayrıca; ileri yaş, erkek cinsiyet, post-trombotik sendrom, obezite, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ve bazı antipsikotik ilaçlar, antikoagülan ilaçların kesilmesi sonrası nüks riskinde artışa neden olurlar (14).

İlk ya da İkinci VTE atağı

Tek VTE atağı geçirenlere kıyasla 2 ve daha fazla atak geçirenlerde nüks riski 1.5 kat daha fazladır. İkinci atak antikoagülan tedavi kesildikten kısa bir süre sonra gelişirse, nüks riski özellikle yüksektir (24).

Herediter ve Kazanılmış Trombofilik

Doğal antikoagülanların (protein C, protein S ve antitrombin) eksikliğinin nüks riski belirsizdir (6). Heterozigot faktör V Leiden ve protrombin G20210A taşıyıcılarında, uzatılmış tedavinin yararı konusunda yeterli kanıt yoktur. Rölatif VTE nüks riskinin heterozigot faktör V Leiden hastalarında 1.4 (%95 CI 1,3-2,3), heterozigot protrombin gen mutasyonu için 1,7 (%95 CI 1,3-2,3) olduğu tespit edilmiştir (25). Bu düzeyde artmış risk, uzatılmış tedavi verilmesini gerektirmemektedir.

Lupus antikoagülanları pozitif bulunan hastalar, protein C, protein S eksikliği kanıtlanmış hastalar ve homozigot faktör V Leiden ile homozigot protrombin G20210A saptanan hastalar birinci idiyopatik (provoke olmayan) PTE atağından sonra uzatılmış antikoagülan tedavi adayı olabilirler.

Uzatılmış Antikoagülan Tedavi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Venöz tromboemboli olayının ilk 3-6 aylık tedavi dönemi sonlandırıldıktan sonra, devam edilen ve ne zaman sonlandırılacağı kesin olarak belli olmayan uzatılmış antikoagülan tedavi altındaki hastaların belli aralıklarla kanama ve nöks riski açısından değerlendirilmeleri gerekir. Bu hastaların yeniden değerlendirilmesi için kesin bir süre tanımlanmamakla birlikte, bu sürenin en fazla bir yıl olması önerilmektedir.

Şunu unutmamak gerekir ki, "uzatılmış" veya "süresiz" antikoagülasyon yaşam boyu antikoagülasyon demek değildir. Bu sadece 3-6 aylık tedavi sonrasında tedavi süresinin kestirilemediği anlamını taşır. Bu hasta grubunda belli aralıklarla kanama riski ve nöks etme riski arasındaki denge kontrol edilerek antikoagülan tedavinin kesilmesi ya da devam etmesi yeniden değerlendirilmelidir.

Uzatılmış Tedavi Süresi Önerileri

- Cerrahi ya da cerrahi dışı geçici risk faktörlerine bağlı gelişen PTE hastalarında en az 3 aylık antikoagülan tedavi yeterlidir.
- İdiyopatik PTE hastalarında antikoagülan tedavi süresi, minimum 3-6 ay olmalıdır. Bu hasta grubunda kanama riski yüksek değilse ve hasta ek bireysel nöks faktörleri varsa, uzatılmış tedavi düşünülmelidir.
- İkinci bir idiyopatik PTE atağı geçiren hastalarda, uzatılmış antikoagülan tedavi önerilmektedir.
- Kanser hastalarında tedavi süresi en az 3-6 aydır. Kanser aktif olduğu sürece tedavi süresi, kanama riski sık aralıklarla gözden geçirilerek uzatılır.
- Lupus antikoagülanları pozitif bulunan hastalar, protein C, protein S eksikliği kanıtlanmış hastalar, homozigot faktör V Leiden ve homozigot protrombin G20210A saptanan hastalarda birinci idiyopatik PTE atağından sonra, uzatılmış antikoagülan tedavi önerilir.
- "Uzatılmış" antikoagülasyon tedavi indikasyonu alan hastalar belli aralıklarla (en az yılda bir kez), kanama riski de dikkate alınarak yeniden değerlendirilmelidir.

Uzun Süreli ve Uzatılmış Tedavide Kullanılan Antikoagülan İlaçlar

K Vitamini Antagonistleri

Varfarin, K vitamini antagonisti olarak ülkemizde bulunan tek ilaçtır (*Antikoagülan tedavi bölümüne bakınız*).

İlacın etkinliği ve güvenliği bakımından en ideal INR aralığı, 2-3 arası olup, nöks riskini %80 oranında azaltır. INR aralığı 1,5-1,9 aralığında tutulduğunda, 2-3 aralığı ile karşılaştırıldığında; majör kanama riski değişmeden, nöks oranlarında anlamlı artış olmuştur (26).

Takipte ilk günden itibaren, günlük INR ölçümü ile antikoagülan etki izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar, ayda bir kontrol INR ölçümü yapılmalıdır (27). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare oluştuğunda, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil

yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılmalıdır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), varfarin düzeyini etkileyecek ilaç kullanımı veya diyet faktörleri nedeniyle INR ayarlanmasının problemlili olduğu hastalarda ya da yakın zamanda cerrahi bir işlem planlanan hastalarda uzun süre kullanılabilirler. Uzun-süreli tedavide DMAH alan hastalar, ilaca-bağlı osteoporoz ve HIT riski taşırlar.

Aktif kanser hastalarında DMAH'lerin, kanama ve nöks riski açısından K vitamini antagonistlerinden daha etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle kanser ve VTE birlikteliğinde, özellikle ilk 3 ayda DMAH'lerin tercih edilmesi önerilir (11,16). Uzun süreli tedavide DMAH'lerin dozları tam olarak belirlenmediğinden, parenteral kullanımları ve maliyetlerinin de daha yüksek olması nedeniyle kanser dışındaki durumlarda birinci tercih olarak önerilmezler.

Yeni Oral Antikoagülanlar

Yeni oral antikoagülanlar olarak adlandırılan bu gruptaki ilaçlar arasında, direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve ayrıca direkt trombin inhibitörü olan dabigatran bulunmaktadır (*Bakınız: antikoagülan tedavi bölümü*).

Derin ven trombozu ve stabil PTE'li hastalarda yapılan prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda; oral rivaroksaban, apiksaban ve edoksabanın VTE'nin akut döneminde nöks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde varfarine göre daha az majör kanamaya neden oldukları gösterilmiştir (1-5). 6-12 aylık uzun süreli tedavileri randomize olarak 20 mg/gün rivaroksaban veya varfarin ile tamamlanan 1197 hastada, rivaroksaban nöks riskini belirgin olarak azaltırken, majör kanama insidansında fark bildirilmemiştir (1).

Üç aylık uzun süreli tedavilerini randomize olarak varfarin veya dabigatran ile tamamlayan hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü, iki uzatılmış tedavi çalışmasında; dabigatran en az varfarin kadar etkili, plasebodan ise daha etkili bulunmuştur (5). Aynı çalışmalarda varfarin ile kıyaslandığında, dabigatran ile major kanama/klinik non-major kanama insidansı daha düşük bulunmuştur. Apiksabanla yapılmış plasebo kontrollü uzatılmış antikoagülan tedavi çalışmasında, 2,5 mg/gün apiksabanın kanama riskini arttırmadan plaseboya göre anlamlı olarak VTE riskini azalttığı bildirilmiştir (3).

Sonuç olarak mevcut çalışmalar, YOAK'ların uzun süreli ve uzatılmış antikoagülan tedavide en az varfarin kadar etkili ve kanama açısından daha güvenli olduğunu göstermiştir. INR'nin ayarlanmasında ve takibinde sorun yaşayan, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda kullanılabilirler.

Aspirin

Başlangıç antikoagülan tedavisini tamamladıktan sonraki 2 yıl boyunca uygulanan düşük doz aspirinin VTE

nüksünü önlemede etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, aspirin alan hastalarda plaseboya göre nüks daha az görülmüştür (28). Dört yıl boyunca düşük doz aspirinin plasebo ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, her iki grupta VTE nüksü açısından bir fark saptanmazken, aspirin grubunda majör vasküler komplikasyonlar (inme, miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm) daha az görülmüştür (29).

İdiyopatik PTE olgularında, en az 3 ay süre ile antikoagulan tedavi yapıldıktan sonra, süre uzatılmak istenmesine karşın yan etkiler nedeniyle herhangi bir antikoagulan ilaç kullanılamıyorsa, günde 100mg aspirin ile tedavi sürdürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
4. Hokusai-VTE investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus varfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, varfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
6. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
7. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-6.
8. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
9. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
10. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:419-94.
12. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
13. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
14. Eichinger S, Prandoni P, Barbar S, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: New scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med* 2014;25:25-30.
15. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
16. Uresandi F, Monreal M, Garcia-Bragado F, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and treatment of patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2013;49:534-47.
17. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007;91:199-205.
18. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376:2032-9.
19. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298-310.
20. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;878(Suppl 19):63-7.
21. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2436-42.
22. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.
23. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1119-25.
24. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407-14.
25. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-36.
26. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity varfarin therapy with conventional-intensity varfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
27. Bristol-Myers Squibb Company, CV 185056; Draft guidance for the use and dosing of varfarin. 2007;1115-7.
28. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.
29. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.